LYSOSOMES

I-Introduction

Les lysosomes sont des organites cellulaires retrouvés dans toutes les cellules eucaryotes à l'exception des hématies. Mis en évidence en évidence en 1956 par cytochimie on distingue : les lysosomes I^{aires} assez homogènes et les lysosomes II^{aires} résultat de l'association de lysosomes I^{aires} et de vacuoles. Selon la nature et l'état physiologique de la cellule leur taille et leur densité varient considérablement.

II- Isolement de la fraction lysosome :

On choisi des cellules du foie du rein ou des granulocytes (riches en lysosomes), l'homogénat du tissu est réalisé avec douceur afin d'éviter la libération des enzymes par rupture des membranes lysosomiales très fragiles. On les isole :

-Par ultra centrifugation (UCD),

-par électrophorèse dans un sérum physiologique ajusté à PH = 7,4, les membranes lysosomiales ont plus de charges négatives(-) migreront plus rapidement vers l'anode où ils seront recueillis.

-Par ingestion de particules denses (fer ou détergents) qui se retrouvent associées aux lysosomes I^{aires} Par cette technique on isole surtout des lysosomes II^{aires}

Par choc osmotique sur fractions lysosomiales (dont on peut contrôler la pureté par ME) on peut préparer sa fraction membranaire où son contenu lysosomiale.

III-Les lysosomes I^{aires}

A-Structure des lysosomes I^{aires}

Se sont des vésicules creuses de 0,25 à 1µ de diamètre limitées par une membrane tristratifiée de 7 nm d'épaisseur. Elles contiennent un équipement enzymatique spécifique, une quarantaine d'enzymes ont été caractérisées, se sont des protéases, des nucléases et des sulfatases faisant parties des hydrolases acides dont l'activité est optimale à un PH voisin de 5. Ces hydrolases sont sans effet sur leur propre membrane, elles deviennent actives par contact du lysosome avec une vacuole (où par rupture accidentelle de la membrane). Les hydrolases dégradent alors le substrat qu'elles reconnaissent.

Le PH de 5 favorable au bon fonctionnement des hydrolases est maintenu par une pompe à H^+ intégrée dans la membrane qui accumule ces protons dans la lumière lysosomiale. Le rôle des lysosomes est la lyse du substrat isolé dans les vésicules.

B-Origine des lysosomes I^{aires} :

La formation des lysosomes par bourgeonnement latéral des saccules golgiens a été observé par MET. Ils se forment aussi directement à partir de certaines régions du REL appelé G.E.R.L (Golgi endoplasmique réticulum- lysosome) par Navikoff.

Après leur synthèse dans le REG les protéines sont glycosylées elles reçoivent des N acétyle glucosamines, des mannoses et des glucoses passent dans les cavités du REG puis dans les saccules golgiens de la face proximale après avoir perdu une partie des oses. Toutes les hydrolases lysosomiales sont Phosphorylées sur un résidu mannose qui devient ; mannose 6 P, il constitue l'étiquetage (une particularité) qui permet aux récepteurs membranaires golgiens de les reconnaitre, de les fixer par le résidu mannose 6 P , de se regrouper latéralement puis s'isoler par bourgeonnement en vésicule recouverte par de la clathrine cytosolique, c'est le pré- lysosome I^{aire}.

Ce pré-lysosome I^{aire} véhiculé par le cytosquelette, se dénude de son réseau de clathrine, formant le lysosome I^{aire}. Ce lysosome I^{aire} se liera ensuite à la membrane d'une vacuole et grâce à un système marqueur –récepteur il s'ouvrira dans la vacuole et y déversera les hydrolases qui se sont libérés des récepteurs spécifiques et donc activés.

Lysosomes II^{aires}

Les lysosomes I^{aires} qui fusionnent avec des vésicules d'endocytose (ou phagosomes) et digèrent leur contenu grâce aux hydrolases, sont appelés lysosomes II^{aires}. Facilement identifiable s car volumineux et hétérogènes.

-Cette digestion est très souvent intra cellulaire. Quand le matériel à digérer est d'origine ; exogène, cette fonction est appelée hétérophagie, endogène (constituants cellulaires) on parle d'autophagie. Hétérophagie et autophagie interviennent dans des processus biologiques comme ; la défense, la nutrition, la régulation de la sécrétion où l'involution de ; certains organites, tissus et organes.

Les enzymes lysosomiales peuvent dans certains cas être déchargées hors de la cellule ce qui entraine la dégradation du substrat situé au voisinage.

-Digestion intra cellulaire :

- Hétérophagie :

Les substances exogènes sont captées dans le milieu extra cellulaire par endocytose, les hydrolases des lysosomes I^{aire}s sont déchargées à l'intérieur des vésicules où vacuoles d'endocytose qui deviennent des lysosomes II^{aires} (ou phagolysosomes). Cette décharge se fait par fusion de la membrane du lysosome I^{aire} et de la vacuole d'endocytose. Les petites molécules issues de la dégradation traversent la membrane des lysosomes II^{aires} et passent dans le hyaloplasme directement grâce à des transporteurs pour être réutilisé par la cellule. Dans les lysosomes II^{aires} ne subsistent que les hydrolases qui se dénaturent peu à peu et les substrats non digestibles, l'ensemble forme les corps résiduels. Ces corps résiduels restent dans la cellule, parfois ils sont rejetés par exocytose dans la matrice extra cellulaire.

Deux exemples illustrent de façon nette les étapes de l'hétérophagie :

-Chez les neutrophiles, les lysosomes I^{aires} sont très nombreux lors de la phagocytose de bactéries). La décharge d'une partie des granules (activité enzymatique) dans la vacuole entraine une diminution de leur nombre dans la cellule, c'est le phénomène de dé granulation correspondant à la fusion du lysosome I^{aire} avec la vacuole d'endocytose qui devient phagolysosome ou vacuole digestive ou lysosome II^{aire}.

Pour bien mettre en évidence les étapes de ce processus on ajoute au milieu des particules colloïdales. Ex : des particules d'or où des protéines marquées qui seront captées. Les cellules seront fixées, observées au MET et les vacuoles d'endocytose formées reconnaissables grâce au marquage.

-La production finale des hormones thyroïdiennes provient de l'activité hétérophagique des thyrocytes. Les cellules folliculaires synthétisent la thyroglobuline puis la secrètent dans la lumière folliculaire, après iodation la thyroglobuline est recapturée. Les gouttelettes colloïdales qui proviennent de la fusion des vésicules d'endocytose reçoivent des hydrolases par décharge du lysosome I^{aire} qui devient lysosome II^{aire}. La digestion intra cellulaire de la thyroglobuline (pré hormone) permet de libérer la T_3 et T_4 (hormones) qui passent par le pôle basale de la cellule vers le sang, les résidus di-iodé, acide aminés et monosaccharides sont repris par le RE et l'AG pour former de nouvelles molécules de pré hormone.

Autophagie :

La cellule vivante détruit certains de ces compartiments (au besoin) par addition de lysosomes I^{aire} .cette vacuole autophagique est un auto phagosome ou cyto lysosome. La formation de vacuole autophagique peut se faire selon des processus différents.

-Le plus souvent une ou plusieurs lames de REL qui se referment sur elles même pour isoler une partie du cytoplasme contenant divers organites où particules, les hydrolases qui digèrent le contenu proviennent du lysosome I^{aire} ou du lysosome II^{aire} contenant déjà du matériel d'origine exogène et dont les membranes fusionnent avec celle du REL. Parfois la portion du REL qui a isolé le matériel contient des hydrolases acides qui seront libérées directement dans la vacuole.

-Les vacuoles autophagiques peuvent se former par un autre mode qui consiste en :- l'invagination de la membrane du lysosome I^{aire} ou II^{aire} d'où se détachent des vésicules contenant du matériel cytoplasmique qui est ensuite dégradé par les hydrolases. Les corps résiduels qui peuvent se former sont rejetés où non hors de la cellule.